

304695

P - 27.699

7/10/64

PF/nki 62/681

"Trioxazin"



1304

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud de
P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N
formulada el 6 de Octubre de 1.964 con el n^o 304.695

en

E S P A Ñ A

por DIEZ años

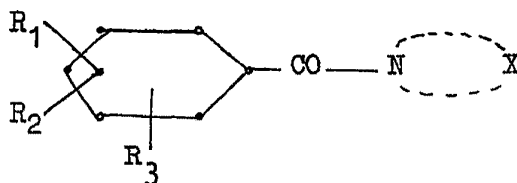
a nombre de EGYESULT GYÓGYSZER-ÉS TÁPSZERGYÁR, entidad húngara establecida en 30-38, Kereszturi ut, Budapest, Hungría, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO BENZOICO"



La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido benzoico que corresponden a la fórmula general:

5



10



en la que los restos R_1 , R_2 y R_3 representan grupos metoxi, pero en la que uno de ellos puede ser también hidrógeno, y la agrupación $-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} X$ representa un anillo heterocíclico, en el que el símbolo X puede significar nitrógeno, oxígeno o azufre; estos compuestos poseen una actividad tranquilizante o ataráxica.

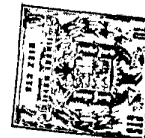
El procedimiento de acuerdo con la invención consiste en hacer reaccionar un ácido dimetoxibenzoico o trimetoxibenzoico, o un derivado adecuado para la formación de una amida de ácido, especialmente el halogenuro, el éster o la acida, con una amina secundaria en la que el grupo NH es un miembro de un anillo heterocíclico o está presente en una agrupación adecuada para el cierre del anillo, efectuándose el cierre del anillo en el segundo caso, después de haber tenido lugar la formación de la amida. Los materiales de partida convenientes para la formación de la amida son, por ejemplo, los esterres del ácido 3,4-dimetoxi benzoico, del ácido 3,4,5-trimetoxi benzoico, del ácido 2,3,4-trimetoxi benzoico, 2,4,5-trimetoxi benzoico y 2,4,6-trimetoxi benzoico. Como amina secundaria se utiliza, convenientemente, una azina de 5 ó 6 miembros en el anillo. Aparte del átomo de nitrógeno amínico, pueden estar presentes en el anillo otros hetero-átomos, como oxígeno, azufre o nitrógeno. En el procedimiento de acuerdo con la invención, se pueden emplear, por ejemplo, las siguientes aminas cíclicas secundarias: piperidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina y los derivados hidrogenados de quinoleína e isoquinoleína. Estas aminas cíclicas pueden contener también en los átomos de carbono, substituyentes como alcoholo, alcoxi,



arilo, aralcoholo y halógeno. El procedimiento de acuerdo con la invención se realiza, ventajosamente, en presencia de un disolvente inerte como benceno o cloroformo, pero también se puede trabajar sin disolvente o en un medio
5 alcalino acuoso según Schotten-Baumann. En el caso de que en la reacción se libere ácido, se utiliza ventajosamente como medio de fijación del ácido, la amina secundaria utilizada en la reacción o una amina terciaria. El producto de reacción preparado puede ser obtenido de la mez-
10 cla de reacción de una manera conocida, por ejemplo, por filtración o por concentración o por cristalización. Los clorhidratos de los nuevos compuestos, como, por ejemplo, los derivados de pirrolidina y piperidina, son solubles fácilmente en agua.

15 Las nuevas amidas cíclicas, preparadas de acuerdo con la invención, de los dos ácidos benzoicos portadores de dos o tres grupos metoxi, son agentes tranquilizantes muy valiosos de baja toxicidad y de una actividad terapéutica muy ventajosa. Así, por ejemplo, la 3,4,5-trime-
20 toxi-benzoil-morfolina por vía bucal es la mitad de tóxica, pero doblemente activa que el conocido dicarbamato de 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol, el cual se utiliza en terapéutica como tranquilizante o atarácico. Otra ventaja muy valiosa de la morfolido arriba mencionada, consiste
25 en que apenas influye en los reflejos de la posición ni en los movimientos de coordinación. Por estas propiedades es un excelente sedante para administración diaria. Otra ventaja consiste en que tiene una actividad sedante sin influir sobre los reflejos ni sobre la irritabilidad.

30 El procedimiento de acuerdo con la invención se



discutirá con ayuda de los siguientes ejemplos.

5 Ejemplo 1: Para la preparación de clorhidrato de N-(3,4,
5-trimetoxi-benzoíl)-piperidina se disuelven 11,5 g de
cloruro de 3,4,5-trimetoxi-benzoílo en 100 ml de benceno
anhidro y 10 ml de trietilamina y se añaden, enfriando,
y poco a poco, 4,7 g de piperidina. La mezcla de reacción
se hierve durante 2 horas a reflujo. El clorhidrato de
10 trietilamina separado se filtra, se lava la solución con
agua y se concentra. El residuo oleoso se disuelve en 50
ml de éter y, enfriando con hielo, se satura con cloruro
de hidrógeno gaseoso. La masa cristalina blanca que se
separa, se filtra y se recristaliza en etanol exento de
agua. Rendimiento 14 g (88%). Punto de fusión 133-134°C.

El compuesto es fácilmente soluble en agua.

15 Ejemplo 2: Para la preparación de clorhidrato de N-(3,4,
5-trimetoxi-benzoílo)-pirrolidina se disuelven 23 g de
cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo en 100 ml de benceno
y 20 ml de trietilamina, y se añaden, enfriando, 8 g de
pirrolidina. La mezcla se hierve a reflujo durante 2 ho-
20 ras. El clorhidrato de trietilamina separado se filtra,
se lava la solución bencénica con agua y se concentra. El
aceite residual se disuelve en 100 ml de éter y la solu-
ción se satura con cloruro de hidrógeno gaseoso. El clor-
hidrato separado se filtra y se recristaliza en alcohol.
25 Las laminillas incoloras obtenidas son fácilmente solubles
en agua. Rendimiento 28 g (90%). Punto de fusión 159-
160°C.

Ejemplo 3: Para la preparación de N-(3,4,5-trimetoxi-ben-
zoílo)-morfolina se disuelven 46 g de cloruro de 3,4,5-
30 trimetoxi-benzoílo en 300 ml de benceno y, después, se

304695



añaden 25 g de trietil amina y, enfriando con hielo y poco a poco, 19 g de morfolina. La solución se hierve a reflujo durante 2 horas. La solución se filtra y después, se lava con ácido sulfúrico diluido, después con solución de bicarbonato sódico y, finalmente, con agua y se concentra. La sustancia oleosa amarilla residual se convierte pronto en cristalina. La masa cristalina se recoge en éter, se filtra y se recristaliza en etanol del 90%. Los cristales de forma prismática son poco solubles en agua. Rendimiento 90%, punto de fusión 120-122°C.

Ejemplo 4: Para la preparación de N-(3,4,5-trimetoxi-benzoíl)-tiomorfolida se disuelven 5,12 g de tiomorfolina en 40 ml de benceno y 10,3 g de cloruro de 3,4,5-trimetoxi-benzoílo, después se añaden, enfriando con hielo y agitando, 7 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se hierve a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar se filtra el clorhidrato de trietilamina separado, se lava el filtrado con ácido clorhídrico diluido y, después, con solución de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. La sustancia oleosa residual se recristaliza dos veces en alcohol al 50%. Rendimiento 11g. Punto de fusión 102-103°C.

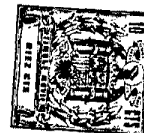
Ejemplo 5: Para la preparación de N-(3,4-dimetoxi-benzoíl)-morfolina se disuelven 17,5 g de cloruro de 3,4-dimetoxi-benzoílo en 150 ml de benceno y, enfriando con hielo y agitando, se añade, gota a gota, una mezcla de 8,4 ml de morfolina y 12,2 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se hierve durante 1 hora, se enfría, se añaden 100 ml de agua y se separa la capa bencénica. La solución bencénica se lava con ácido clorhídrico diluido y, después, con



solución de carbonato sódico y, después, se seca sobre
carbonato potásico. Después de separar el carbonato po-
tásico se expulsa el disolvente bajo vacío. El residuo se
fracciona. Se obtienen 13,22 g de N-(3,4-dimetoxi-benzoíl)
5 -morfolina; la substancia de color amarillo pálido, muy
viscosa, que hierve a 182-185°C bajo una presión de 0,4 mm,
es poco soluble en agua.

Ejemplo 6: Para la preparación de N-(2,3,4-trimetoxi-ben-
zoílo)-morfolina se disuelven 10,23 g de cloruro de 2,3,4-
10 trimetoxi-benzoílo en 65 ml de benceno y, enfriando y agi-
tando, se añade, gota a gota, una mezcla de 4,5 ml de mor-
folina y 7 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se
hierve durante 2 horas, se enfría, se filtra y el disol-
vente se expulsa bajo vacío. El residuo se recristaliza
15 por dos veces en agua y se clarifica con carbón activo.
Rendimiento 7,22 g, punto de fusión 84-86°C.

Ejemplo 7: Para la preparación de N-(2,4,6-trimetoxi-ben-
zoílo)-morfolina se añaden, gota a gota, 2,3 ml de cloruro
de tionilo en 20 ml de benceno a una mezcla de 6,79 g de
20 ácido 2,4,6-trimetoxibenzoico, 50 ml de benceno y 2,6 ml
de piridina. La mezcla de reacción se deja en reposo du-
rante 2 horas y, después, se añade, enfriando con hielo,
una mezcla de 8,4 ml de morfolina y 5 ml de benceno. La
mezcla de reacción se hierve durante 5 horas, se enfría y
25 se añaden 50 ml de agua. Después se separa la capa bencé-
nica, se lava con ácido clorhídrico diluido y, después,
con solución de hidróxido potásico. La solución bencénica
se seca sobre carbonato potásico y, después de separar el
carbonato potásico, se expulsa el benceno bajo vacío. El
30 residuo se recristaliza en una mezcla de 7 ml de agua y

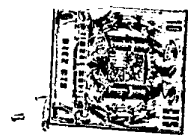


1 ml de etanol. Rendimiento: 5,9 g, punto de fusión
130-131°C.

5 Ejemplo 8: Para la preparación de N-(2,4,5-trimetoxi-ben-
zoíl)-morfolina se disuelven 10 g de cloruro del ácido
2,4,5-trimetoxi-benzoico en 100 ml de benceno y se añaden,
enfriando, 10 g de morfolina disueltos en 100 ml de bence-
no. La mezcla de reacción se deja en reposo durante la no-
che, se filtra el clorhidrato de morfolina separado, se
expulsa el benceno y se destila a vacío el residuo. Bajo
10 una presión de 0,07 mm hierve a 160-162°C, obteniéndose
9,5 g (85%) de un jarabe amarillo viscoso. El jarabe se
disuelve en una pequeña cantidad de benceno caliente. Por
enfriamiento se separa la morfolida cristalina. La sepa-
ración se completa mediante la adición de éter, se filtra
15 la sustancia separada y se lava con éter. Se obtienen
8,5 g de cristales verdes amarillentos, que son poco solu-
bles en agua. Punto de fusión 91-92°C. Rendimiento 70%.

Ejemplo 9: Para la preparación de N-(3,4,5-trimetoxi-ben-
zoíl)-morfolina se hierve a reflujo durante 4 horas una
20 mezcla de 10,6 gramos de ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico,
50 ml de tolueno, 4,4 ml de morfolina y 4,4 ml de tricloro-
ruro de fósforo. El disolvente se expulsa seguidamente ba-
jo vacío y el residuo se digiere con solución de carbonato
sódico al 10%. El polvo amarillo separado se filtra y se
25 recristaliza en agua. Rendimiento: 9,55 g; punto de fusión
120-122°C. Las aguas madres se extraen con benceno, después
de lo cual se obtienen todavía 0,22 g de sustancia.

Ejemplo 10: Para la preparación de N-(3,4,5-trimetoxi-ben-
zoíl)-2-metilmorfolina se disuelven 23,1 g de cloruro de
30 3,4,5-trimetoxibenzoílo en 120 ml de benceno y 11 ml de



2-metilmorfolina y, después, se añaden, gota a gota, a 0°C, 17 ml de trietilamina; la mezcla de reacción se hierve a reflujo durante 3 horas. Después de enfriamiento se filtra la sustancia separada y se concentra la solución. El residuo se recristaliza tres veces en alcohol diluido. Rendimiento 12,5 g, punto de fusión 115-117°C.

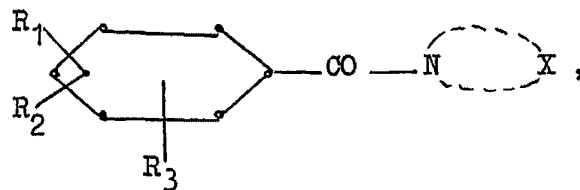
Ejemplo 11: Para la preparación de N-(2,3,4-trimetoxibenzoíl)-piperidina se disuelven 10,97 g de cloruro de 2,3,4-trimetoxi-benzoílo en 60 ml de benceno, se añaden, gota a gota, 11 ml de piperidina, enfriando con hielo; la mezcla de reacción se hierve después a reflujo durante 2 horas. Después de enfriamiento se filtra la sustancia separada. La solución bencénica se lava con solución de ácido clorhídrico diluida y, seguidamente, con solución de bicarbonato sódico, y se seca sobre carbonato potásico anhidro. Después de separar el carbonato potásico se concentra la solución. El residuo se recristaliza por dos veces en éter de petróleo que contiene acetona. Rendimiento: 7,94 g, punto de fusión aproximadamente 77°C.

N O T A
=====

Los puntos de invención propia, no nueva, pero no practicada ni divulgada en España, que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de introducción, por DIEZ años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido benzoico de la fórmula general:

304895

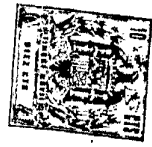


10 en la cual los restos R_1 , R_2 y R_3 representan grupos metoxi, pero en la que uno de ellos puede ser también hidrógeno, y la agrupación $-N X$ representa un anillo heterocíclico, en el que el símbolo X puede significar nitrógeno, oxígeno o azufre, caracterizado porque se hace reaccionar un ácido dimetoxi benzoico o trimetoxi benzoico o un derivado de éstos apropiado para la formación de una amida de ácido, especialmente un halogenuro, un éster o
15 una acida, con una amina secundaria en la que el grupo NH es un miembro de un anillo heterocíclico, o está presente en una agrupación adecuada para el cierre del anillo, efectuándose el cierre del anillo en el segundo caso, después de que ha tenido lugar la formación de la amida.

20 2.- Procedimiento según el punto 1, caracterizado porque como amina secundaria se utiliza una amina de 5 ó 6 miembros en el anillo.

25 3.- Procedimiento según los puntos 1 ó 2, caracterizado porque se emplea una amina secundaria cíclica en la que en el anillo están presentes, además del nitrógeno de la amina secundaria, uno o varios átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno.

30 4.- Procedimiento según los puntos 1 ó 2, caracterizado porque como amina secundaria se emplea morfolina o sus derivados substituídos con alcoholo, alcoxi,



arilo, aralcoholo o halógeno.

5 5.- Procedimiento según uno de los puntos 1 a 4, caracterizado porque para la reacción se emplea ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico o un derivado del mismo adecuado para la formación de la amida de ácido.

6.- Un procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido benzoico.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,
P. A.

- 7 NOV. 1965

[Handwritten signature]
AUX. ...
Por Fedde

304695

ACV.

M. Cu